

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.107  
УДК 616-089+616-006.6+618.146**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ІВ-ІІА СТАДІЙ**В.В. Тимофіїв<sup>1</sup>, А.Є. Крижанівська<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,  
м. Івано-Франківськ, Україна<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр  
Івано-Франківської обласної ради»  
ORCID ID: 0000-0002-7660-0251, e-mail: vikatytof@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, e-mail: anna.nivska@gmail.com

**Резюме.** Рак шийки матки (РШМ)—продовжує займати провідне місце серед гінекологічних онкологічних захворювань у світі. Щороку у світі рак шийки матки виявляють більше ніж у 600 тисяч жінок та близько 320 тисяч помирає. В Україні хворобу щорічно виявляють у 3500 жінок, з яких 1500 помирають.

**Мета.** Проаналізувати результати хірургічного лікування хворих на РШМ ІВ-ІІА стадій.

**Матеріали та методи.** У цьому дослідженні проаналізовано 87 пацієток, хворих на рак шийки матки, яким було проведено першим етапом хірургічне лікування або неoad'ювантна хіміотерапія, а потім хірургічне лікування в КНП «ПКОЦ ІФ ОР». Група 1 – перший етап – хірургічне лікування; група 2 – перший етап неoad'ювантна хіміотерапія з наступним хірургічним лікуванням.

**Результати.** Середній вік пацієнтів в групі де першим етапом проводилося хірургічне лікування складав 46,6 років, в групі де першим етапом проводилася неoad'ювантна хіміотерапія (НАХТ) - 45,6 роки. Діагноз РШМ був верифікований гістологічно на підставі проведеної біопсії первинної пухлини.

Оскільки головним принципом визначення ефективності застосування методик неoad'ювантно ХТ при мікроскопічному дослідженні раку шийки матки є наявність структурних незворотніх змін пухлини або наявність залишкового пухлинного компоненту, оскільки визначення часткового вмісту резидуальної пухлинної паренхіми дозволяє більш точно визначати не тільки ступінь безпосереднього антибластомного впливу на пухлину, а і прогнозувати подальший перебіг захворювання.

Лікувальний патоморфоз в пацієток після неoad'ювантно хіміотерапії I ступеня відмічався в 6,89%, II ступеня в 44,82%, III ступеня в 34,48%, IV ступеня в 13,79%. Так, у хворих досліджуваної групи виявлено значний лікувальний патоморфоз, що свідчить про високу чутливість пухлин до НАХТ.

**Висновки.** Неoad'ювантна хіміотерапія у хворих на РШМ ІВ-ІІА стадії має безумовні переваги перед променевою терапією тільки за умови виконання у подальшому радикального хірургічного втручання, оскільки зменшує розміри первинної пухлини і сприяє зменшенню віддалених метастазів, але необхідно в подальшому вивчати її ефективність.

**Ключові слова:** рак шийки матки, хіміотерапія, гістеректомія, місцево-поширений рак, хірургічне лікування, плоскоклітинний рак, аденокарцинома.

**Вступ.** Злоякісні новоутворення шийки матки є серйозною проблемою сьогодення. Рак шийки матки (РШМ) продовжує займати провідне місце серед гінекологічних онкологічних захворювань у світі. Згідно з даними World Health Organization, він займає 14-е місце серед усіх онкологічних захворювань і є 4-м за поширеністю раком серед жінок у всьому світі. Щороку у світі рак шийки матки виявляють більше ніж у 600 тисяч жінок та близько 320 тисяч помирає. В Україні хворобу щорічно виявляють у 3500 жінок, з яких 1500 помирають (серед них 500 працездатного віку) [1]. РШМ є основною причиною смерті серед жінок репродуктивного віку. За даними Національного канцер-реєстру в Україні в 2022 році РШМ було діагностовано в I стадії – 31,0%, в II стадії – 28,3% [2].

Рання діагностика інвазивного РШМ забезпечує найкращі віддалені результати [1]. Хоча існує ефективний скринінг на рак шийки матки, він продовжує залишатися проблемою охорони здоров'я в країнах, що розвиваються [4]. Для підвищення виживаності були розроблені різні стратегії неoad'ювантно

хіміотерапії. Майже всі дослідження, які аналізували неoad'ювантну хіміотерапію та хірургічне втручання, продемонстрували покращення результату 5-ти річної виживаності [3].

Одночасна хіміотерапія та променева терапія на основі цисплатину плюс брахітерапія є стандартним лікуванням місцево-поширеного раку шийки матки. Неoad'ювантна хіміотерапія на основі платини (НАХТ) із подальшою радикальною гістеректомією була запропонована як альтернативний підхід, особливо для пацієнтів зі стадією захворювання ІВ2-ІІА.

Лікування місцево-поширеного раку шийки матки зазнало серйозних змін 2 десятиліття тому, коли супутня хіміотерапія (з цисплатином окремо або в комбінації) разом із певною променевою терапією (зовнішня + брахітерапія) виявилася кращою порівняно з лише променевою терапією в серії рандомізованих досліджень [6]. Відтоді хіміопротерапія є стандартним підходом до лікування; це призвело до 5-річної загальної виживаності (ЗВ) 66% і безрецидивного виживання (БВ) 58%. Приблизно в 30-

40% пацієнтів з місцево-поширеним раком шийки матки лікування продовжує бути неефективним. Крім того, деякі пацієнти відчувають ранні та пізні побічні ефекти лікування, що негативно впливає на якість життя. Для подальшого покращення результату досліджували використання щотижня паклітакселу та карбоплатину протягом 4–6 тижнів, як хіміотерапії у пацієнтів високого ризику. Для пацієнтів із ранньою стадією захворювання (IA2-IIA) короткий курс хіміотерапії перед операцією пов'язаний із покращенням результату у багатьох дослідженнях [7].

Хірургічне лікування є основою лікування, спрямованого на видалення пухлини єдиним конгломератом, оскільки відсутність залишкових захворювань є ключовим чинником для прогнозу та виживання.

Проведення неoad'ювантної хіміотерапії має певні переваги:

- вплив цитостатиків на первинну пухлину дозволяє зменшити розміри пухлини;
- впливає на лімфогенні мікрометастази;
- дозволяє перевести неоперабельні випадки РШМ в операбельний стан.

В даний час розміри пухлини, інвазія в прилеглі органи, втягнення в процес параметрального простору, ураження регіонарних лімфовузлів оцінюють за допомогою різних методів візуалізації, зазвичай за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) [3,5].

**Обґрунтування дослідження.** В основу дослідження покладено клінічні спостереження за 87 пацієнтками, хворими на РШМ ІВ-IIA стадії в Івано-Франківській області.

**Мета.** Проаналізувати результати хірургічного лікування хворих на РШМ ІВ-IIA стадій.

**Матеріали і методи.** У цьому дослідженні аналізувалися пацієнтки, хворі на рак шийки матки, які проходили лікування в КНП «ПКОЦ ІФ ОР» за 2018 – 2024 роки. Група 1 – перший етап – хірургічне лікування; група 2 – перший етап неoad'ювантна хіміотерапія з наступним хірургічним лікуванням.

Ми проаналізували дані спостереження за 87 пацієнтками на рак шийки матки ІВ-IIA стадій. У всіх пацієнток діагностовано РШМ ІВ-IIA стадій, що було

підтверджено морфологічним методом. Дані про стадію FIGO, гістологію, характеристики пацієнта, хірургічне втручання та хірургічні ускладнення були зібрані з медичної документації. У всіх операціях брав участь сертифікований онкохірург-гінеколог. Хірургічне лікування проводилося з метою виконання розширеної екстирпації матки з/без додатків з лімфодисекцією.

Обов'язковою частиною обстеження була комп'ютерна томографія черевної порожнини, тазу та грудної клітки та магнітно-резонансна томографія малого тазу з контрастуванням [5].

Неoad'ювантна хіміотерапія базувалася на проведенні 3 циклів, кожних 21 день за схемою паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> та препарати платини цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> [4]. Пацієнти для проведення неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) були відібрані на основі віку, маси тіла, гістологічного типу пухлини, розміру пухлини або інших факторів, що вказують на інвазію параметрію [4].

**Результати.** У дослідженні взяли участь 87 пацієнток, яким було проведено першим етапом хірургічне лікування, або неoad'ювантна хіміотерапія, а потім хірургічне лікування з 2018 року по 2024 роки в КНП «ПКОЦ ІФ ОР». У всіх пацієнток хірургічне лікування проводилося відкритим доступом за методом Пфаненштіля.

До початку спеціального лікування пацієнтки були обстежені у повному обсязі з урахуванням існуючих стандартів обстеження й лікування онкологічних хворих (фізикальне дослідження, ректовагінальний огляд, обов'язкове цитологічне та патгістологічне дослідження, комп'ютерна томографія органів грудної клітки, органів черевної порожнини і малого тазу, магнітно-резонансна томографія органів малого тазу, визначення за наявності плоскоклітинного раку рівня маркера SCC, цистоскопія, ректороманоскопія).

В таблиці 1 до групи 1 входить 58 пацієнток, до групи 2 - 29 пацієнток. Середній вік в групі 1 - 46,6 роки, в групі 2 складав 45,6 років. Діагноз РШМ був верифікований гістологічно на підставі проведеної біопсії первинної пухлини. Більшість пацієнтів мали плоскоклітинний рак.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

	Група 1 (n=58)	Група 2 (n=29)
<b>Вік: роки</b>	46,6 ±2,5	45,6±3,3
<b>FIGO стадія</b>		
IB1	28 (48,27%)	0
IB2	15 (25,86%)	5 (17,24%)
IB3	7 (12,06%)	4 (13,79%)
IIA	8 (13,79%)	20 (68,96%)
<b>Гістологія</b>		
Плоскоклітинний рак	41 (70,6%)	25 (86,2%)
Аденокарцинома	17 (29,4%)	4 (13,8%)
<b>SCC (U/mL)</b>	1,91	2,73
<b>Індекс маси тіла (ІМТ)</b>	28,21	29,52

Згідно класифікації FIGO в групі 1 пацієнтів з стадією IB1 склало 28, з стадією IB2 – 15 пацієнок, з стадією IB3 – 7 пацієнок, а з стадією ІА – 8. Відповідно в групі 2 при IB1 стадії не було пацієнтів, при IB2 – 5 пацієнок, при IB3 – 4 пацієнтки, а при ІА стадії – 20 пацієнок.

Середнє значення SCC в групі 1 склав в 0,69 раза нижче, ніж в групі 2.

Середнє значення індексу маси тіла в першій групі, де першим етапом виконувалося хірургічне лікування - 28,21, відповідно в групі де проводили неoad'ювантну хіміотерапію - 29,52. Тобто в обидвох групах пацієнтки мали надлишкову вагу.

Таблиця 2

## Результати хірургічного лікування

	Група 1	Група 2
Тривалість операції (хв)	154,7±10,3	173,6±11,8
Об'єм крововтрати (мл)	146,7±13,3	158,6±11,5
<b>Ускладнення</b>		
Інтраопераційні ускладнення	2 (6,45%)	2 (6,89%)
Післяопераційні ускладнення	13 (41,93%)	4 (13,79%)
Метастази в л/в	6 (19,35%)	5 (17,24%)
LVSI	10 (32,25%)	18 (62,06%)

Тривалість операції і крововтрата збільшувалися в групі 2. Тривалість операції була в 1,12 раза більшою для групи з НАХТ, ніж для групи з первинним хірургічним лікуванням. Об'єм крововтрати був в 1,08 раза вище для групи 2, ніж для першої групи. Інтраопераційні ускладнення в обох групах - кровотечі. Але післяопераційних ускладнень в групі 1 в 3,25 рази більше, ніж в групі 2, більшу частину з яких займали лімфокисти з послідуочим дренажуванням, тобто в 11 жінок, в 1 пацієнтки загострення хронічного пієлонефриту, в 1 пацієнтки післяопераційний неврит обтураторного нерва справа, в групі 2 3 пацієнтки з лімфокистами та 1 пацієнтка з післяопераційною кровотечею. В групі 1 в 6 пацієнок виявлено в післяопераційному матеріалі метастази в регіонних лімфатичних вузлах, в групі 2 – в 5 пацієнок.

Оскільки головним принципом визначення ефективності застосування методик неoad'ювантної хіміотерапії при мікроскопічному дослідженні раку шийки матки є наявність структурних незворотніх змін пухлини або наявність залишкового, структурно-збереженого пухлинного компоненту, то для об'єктивізації результатів оцінки лікувального патоморфозу раку шийки матки виконана морфологія

останнього, оскільки визначення часткового вмісту резидуальної пухлинної паренхіми дозволяє більш точно визначати не тільки ступінь безпосереднього антибластомного впливу на пухлину, а і прогнозувати подальший перебіг захворювання.

Підсумовуючи результати проведеного морфологічного дослідження при неoad'ювантному впливі хіміотерапії, слід очікувати зменшення післяопераційної частоти метастазування внаслідок суттєвої втрати пухлинної паренхіми на етапі передопераційного протипухлинного лікування. Ступінь лікувального патоморфозу залежно від методики НАХТ наведено в табл. 3.

Так, у хворих досліджуваної групи виявлено значний лікувальний патоморфоз, що свідчить про високу чутливість пухлин до НАХТ.

Макроскопічно як в групі 1, так і в групі 2 найчастіші форми росту пухлин – екзофітна 68,96 % і 72,41 % відповідно (таб.4). Ендофітний ріст пухлини зустрічається в 29,31% та 24,13%.

Враховуючи те що середній вік пацієнок в групі 1 – 46,6 років, в групі 2 – 45,6 років, тому поставало питання про гістеректомію без додатків.

Таблиця 3

## Лікувальний патоморфоз РШМ

Ступінь лікувального патоморфозу	НАХТ, в/в ПХТ	
	Абс.число	%
I ступінь	2	6,89
II ступінь	13	44,82
III ступінь	10	34,48
IV ступінь	4	13,79
Усього	29	100,0

Таблиця 4

## Макроскопічні форми пухлин

Вид пухлини	Група 1	Група 2
Екзофітна	40 (68,96%)	21 (72,41%)
Ендофітна	17 (29,31%)	7 (24,13%)
Змішана	1 (1,72%)	1 (3,44%)
Усього	58	29

Таблиця 5

## Транспозиція яєчників під час хірургічного втручання у хворих на РШМ

	Група 1	Група 2
З додатками	41 (70,68%)	23 (79,31%)
Без додатків	17 (29,32%)	6 (20,68%)
Усього	58	29

В таблиці 5 показано – з 58 пацієток групи 1, без додатків проведено гістеректомію 17 пацієткам, в групі 2 – 6 пацієткам.

Усім пацієткам, де проведено гістеректомію без додатків, було виконано транспозицію яєчників з встановленням кліпси для мітки де знаходяться додатки.

Вік >35 років, розмір пухлини, стадія IB1-IB3, відсутність метастазів у лімфатичних вузлах, плоскоклітинна гістологія, об'єктивна клінічна відповідь та оптимальна патологічна відповідь представляли сприятливі прогностичні змінні для загальної виживаності пацієнтів, яких лікували за допомогою цього хіміохірургічного підходу. В обох групах, на момент дослідження, всі пацієтки живі.

В групі, де першим етапом виконувалося хірургічне лікування в післяопераційному періоді призначали дистанційну променевою терапію в IB-ІІА стадіях. А в групі, де першим етапом проводилася неoad'ювантна хімотерапія післяопераційну дистанційну променевою терапію призначали пацієткам залежно від лікувального патоморфозу, тобто при патоморфозі I-II при стадії IB3-ІІА.

За рекомендаціями NCCN, ESMO та ESGO пацієткам зі стадіями IB1-ІІА1 в післяопераційному періоді рекомендовано ад'ювантна хіміопроменевою терапія та брахітерапія. Але якщо в післяопераційному матеріалі життєздатних пухлинних клітин у складі інфільтратів не виявлено, то можна рекомендувати пацієткам – спостереження.

**Висновки.** Неoad'ювантна хімотерапія у хворих на РШМ IB-ІІА стадії має безумовні переваги перед променевою терапією тільки за умови виконання у подальшому радикального хірургічного втручання, оскільки зменшує розміри первинної пухлини і сприяє зменшенню віддалених метастазів, але необхідно в подальшому вивчати її ефективність.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективи полягають у створенні єдиного алгоритму для лікування пацієток на рак шийки матки IB-ІІА стадій.

## References.

1. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev.* 2020 Jan; 8(1):28-37. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
2. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh EL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, et al. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. In: Kolesnik OO., editor. *Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine.* Kyiv; 2022; 21:101. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_21/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm)

3. Yi D, Kong L, Zhao Y. Contrast-Enhancing Snapshot Narrow-Band Imaging Method for Real-Time Computer-Aided Cervical Cancer Screening. *J Digit Imaging.* 2020 Feb; 33(1):211-20. <https://doi.org/10.1007/s10278-019-00215-1>
4. Holovko HS, Yarotsky MYe, Bakay OA, Yarotska IV, Lyhyrda NF. Promeneva diahnozyka dlya otsinky lokalnoho poshyrennya pukhlyny u khvorykh na rak shyyky matky. *Klinichna onkologiya,* 2019; 10(1-2):37-8.
5. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1895-904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806395>
6. Bogani G, Di Donato V, Scambia G, Raspagliesi F, Chiantera V, Sozzi G, et al. Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 15;19(18):11641. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811641>
7. Candelaria M., Chanona-Vilchis J., Cetina L. et al. (2006) Prognostic significance of pathological response after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. *International Seminars in Surgical Oncology,* 3: 3.

UDC 616-089+616-006.6+618.146

## SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE IB-ІІА CERVICAL CANCER

V.V. Tymofiiiv<sup>1</sup>, A.E. Kryzhanivska<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine<sup>2</sup>Non-profit Municipal Enterprise "Prykarpatian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council"

ORCID ID: 0000-0002-7660-0251,

e-mail: vikatytof@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,

e-mail: anna.nivska@gmail.com

**Abstract.** Today, malignant tumors of the cervix are an urgent problem in oncology. Cervical cancer (CC) continues to be a leading gynecological oncological disease worldwide. Each year, more than 600,000 women are diagnosed with cervical cancer globally, and approximately 320,000 die from it. In Ukraine, 3,500 women are diagnosed with the disease annually, with 1,500 fatalities.

Two-thirds of all cervical cancer cases occur in the 35-66 age group, with an average age at diagnosis of 46 years. The prognosis in developed countries such as the UK is excellent, with more than 60% of women surviving ten years after diagnosis. The 5-year overall survival rate for stage I, according to the International Federation of

Obstetrics and Gynecology (FIGO) classification, is 96% in Great Britain and 92% in the United States of America. On the other hand, 87% of all deaths caused by cervical cancer occur in developing countries.

According to the National Cancer Registry in Ukraine, in 2022, 31.0% of CC were diagnosed in stage I, and 28.3% in stage II [2].

Early diagnosis of invasive CC provides the best long-term results [1]. Although there is effective screening for cervical cancer, it continues to be a public health problem in developing countries [4]. Various neoadjuvant chemotherapy strategies have been developed to increase survival. Almost all studies that analyzed neoadjuvant chemotherapy and surgery showed an improvement in 5-year survival [3].

Surgical treatment is the basis of treatment aimed at removing the tumor by a single conglomerate, since the absence of residual diseases is a key factor for prognosis and survival. Several groups of researchers from around the world presented the results of the use of platinum-containing CT regimens as preoperative CT in patients with locally advanced cervical cancer in the IV1-IIA stage.

**Objective.** To analyze the results of surgical treatment of patients with stage IB-IIA cervical cancer.

**Materials and Methods.** This study analyzed 87 patients with cervical cancer who underwent either primary surgical treatment or neoadjuvant chemotherapy followed by surgical treatment at the "Prykarpatian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional

Council." Group 1 received primary surgical treatment; Group 2 received neoadjuvant chemotherapy followed by surgical treatment.

**Results.** Neoadjuvant chemotherapy consisted of 3 cycles every 21 days with a regimen of paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>. The average age of patients in the primary surgical treatment group was 46.6 years, while in the neoadjuvant chemotherapy group (NACT), it was 46.4 years. The diagnosis of cervical cancer was histologically verified based on biopsy of the primary tumor.

Since the main principle of determining the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in the microscopic examination of cervical cancer is the presence of structural irreversible changes in the tumor or residual tumor components, determining the partial content of residual tumor parenchyma allows for a more precise assessment of the immediate antineoplastic impact on the tumor and prediction of the disease's further progression.

**Conclusions.** Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IB-IIA CC has unconditional advantages over radiation therapy only if radical surgical intervention is performed in the future, as it reduces the size of the primary tumor and contributes to the reduction of distant metastases, but it is necessary to further study its effectiveness.

**Keywords:** cervical cancer, chemotherapy, hysterectomy, locally advanced cancer, surgical treatment, squamous cell cancer, adenocarcinoma.

Стаття надійшла в редакцію 07.06.2024 р.

Стаття прийнята до друку 20.06.2024 р.